

坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床研究

林琼林

汕头大学医学院第一附属医院 妇产科, 广东 汕头 515041

摘要: **目的** 探讨坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和盐酸二甲双胍片治疗多囊卵巢综合征的临床疗效。**方法** 选择 2013 年 3 月—2015 年 3 月汕头大学医学院第一附属医院收治的多囊卵巢综合征患者 98 例,按治疗方案的差别分为治疗组和对照组,每组各 49 例。对照组患者口服炔雌醇环丙孕酮片,1 片/次,1 次/d,同时口服盐酸二甲双胍片,1 片/次,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服坤泰胶囊,4 粒/次,3 次/d。所有患者均由第 1 个月经周期的第 5 天开始用药,治疗 4 个月。观察两组临床疗效,比较两组患者性激素水平、胰岛素抵抗、排卵率及妊娠率变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为 85.11%、95.92%,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,两组患者的黄体激素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)、睾酮 (T)、胰岛素分泌指数 (HOMA- β) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均明显降低,雌激素 (E_2) 明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,对照组和治疗组排卵率分别为 79.59%、93.88%,妊娠率分别为 65.31%、83.67%,两组排卵率和妊娠率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征具有较好的临床疗效,可明显改善患者性激素水平和胰岛素抵抗,有利于提高妊娠率,具有一定的临床推广价值。

关键词: 坤泰胶囊;炔雌醇环丙孕酮片;盐酸二甲双胍片;多囊卵巢综合征

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)03-0338-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.016

Clinical study on Kuntai Capsules combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets and Metformin Hydrochloride Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome

LIN Qiong-lin

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Kuntai Capsules combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets and Metformin Hydrochloride Tablets in treatment of polycystic ovary syndrome. **Methods** Patients (98 cases) with polycystic ovary syndrome in Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College from March 2013 to March 2014 were enrolled in the study. According to the different treatment plans, patients were divided into treatment group and control group, and each group had 49 cases. The patients in control group were *po* administered with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets, 1 tablet/time, once daily. And they were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets at the same time, 1 tablet/time, three times daily. The patients in treatment group were *po* administered with Kuntai Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. The patients in two groups were given the drugs from day 5 of the first menstrual cycle, and were treated for 4 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of sex hormone levels, insulin resistance, ovulation rate, and pregnancy rate in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 85.11% and 95.92%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, LH, FSH, T, HOMA-IR, and HOMA- β in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). These observational indexes in treatment group were better than those in control

收稿日期: 2015-12-17

作者简介: 林琼林 (1978—), 广东汕头人, 硕士研究生, 研究方向为妇产科学。Tel: 15914792348 E-mail: lqll1978@163.com

group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, ovulation rate in the control and treatment groups were 79.59% and 93.88%, respectively. And pregnancy rate in the control and treatment groups were 65.31% and 83.67%, respectively. And ovulation rate and pregnancy rate had significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Kuntai Capsules combined with Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets and Metformin Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of polycystic ovary syndrome, and can improve sex hormone levels and insulin resistance, and is helpful to increase pregnancy rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Kuntai Capsules; Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate Tablets; Metformin Hydrochloride Tablets; polycystic ovary syndrome

多囊卵巢综合征多见于育龄期女性,是一种生殖功能障碍与糖代谢异常并存的一种内分泌系统疾病,育龄期女性发病率为5%~10%,临床上以多毛、痤疮等雄激素过高体征、持续没有排卵、卵巢多囊样改变以及胰岛素抵抗和高脂血症为主要表现^[1]。近年来,有关研究表明^[2],胰岛素抵抗和高胰岛素血症在多囊卵巢综合征的发生上起着重要的作用。慢性无排卵可以使子宫内膜在长期的雌激素刺激下而过度增厚,甚至发生不典型增生,严重者可导致癌变,因此,积极有效的治疗多囊卵巢综合征方法对于提高患者生活质量极为重要。炔雌醇醋酸环丙孕酮具有抑制雄激素作用,可降低黄体激素(LH)水平,调节LH/促卵泡激素(FSH)比值^[3]。二甲双胍不仅具有抑制肝糖原合成、降低血糖,进而降低血胰岛素含量的作用,还在一定程度上对雄激素具有拮抗作用^[4]。坤泰胶囊是一种中药制剂,具有提高雌激素(E_2)水平的作用,能够有效改善体内激素的敏感性,进而调整内分泌水平,起到保护卵巢组织的作用^[5]。基于上述药物的药理作用,本研究对多囊卵巢综合征患者采用坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍进行治疗,取得了显著的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择2013年3月—2015年3月汕头大学医学院第一附属医院收治的多囊卵巢综合征患者98例,所有患者均符合多囊卵巢综合征诊断标准^[6]。年龄22~36岁,平均 (26.74 ± 1.52) 岁;病程4个月~4年,平均 (1.72 ± 0.43) 年。

入选标准:(1)年龄22~36岁,有生育要求,且男方精子正常者;(2)病程大于3个月者;(3)超声检查显示双侧卵巢体积增大,卵巢周围囊性卵泡在8个以上,且卵泡直径为2~8mm,间质回声增强者;(4)早卵泡期,血清睾酮 ≥ 2.5 nmol/L或LH/FSH ≥ 2 者;(5)空腹血胰岛素 ≥ 151 U/L者;(6)经腹腔镜或输卵管碘油造影检查至少有一侧输

卵管通畅者;(7)近期末服用激素类以及糖脂代谢类药物者;(8)经医院伦理委员会批准并签署知情同意书者。

排除标准:(1)伴有库欣综合征、雄激素肿瘤和先天性肾上腺皮质增生等能够引起高雄激素血症者;(2)输卵管因素所致不孕者;(3)闭经和月经稀发者;(4)对实验药物过敏者;(5)近期应用过对本次实验疗效判定有影响的药物者;(6)伴有肝肾和甲状腺功能异常者。

1.2 药物

炔雌醇环丙孕酮片由拜耳医药保健有限公司广州分公司分包装,规格醋酸环丙孕酮2 mg/片和炔雌醇0.035 mg/片,产品批号20130205;盐酸二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格0.5 g/片,产品批号20130201;坤泰胶囊由贵阳新天药业股份有限公司生产,规格0.5 g/粒,产品批号130316。

1.3 分组和治疗方法

按治疗方案的差别分为治疗组和对照组,每组各49例。其中,治疗组年龄23~35岁,平均 (26.53 ± 1.46) 岁;病程4个月~3年,平均 (1.65 ± 0.32) 年。对照组年龄22~36岁,平均 (26.61 ± 1.47) 岁;病程5个月~4年,平均 (1.69 ± 0.35) 年。两组患者的一般临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服炔雌醇环丙孕酮片,1片/次,1次/d,同时口服盐酸二甲双胍片,1片/次,3次/d。治疗组在对照组基础上口服坤泰胶囊,4粒/次,3次/d。所有患者均由第1个月经周期的第5天开始用药,治疗4个月。

1.4 临床疗效判定标准^[7]

(1)治疗后患者临床症状全部消失,血清 E_2 、FSH、LH及睾酮(T)等激素均恢复正常水平,基础卵泡数目 < 12 个且排卵期有优势卵泡者为痊愈;(2)治疗后患者临床症状较前减轻,上述血清激素

水平正常或下降,基础卵泡数量下降但有优势卵泡或正常排卵者为有效;(3)治疗后患者临床症状没有改善,血清性激素水平未见好转,基础卵泡数量增加者为无效。

总有效率=(痊愈+有效)/总例数

1.5 观察指标

两组患者月经来潮的第3~5天性激素水平采用放射免疫法进行测定;清晨空腹抽取肘静脉血3 mL,应用美国雅培公司CI8200全自动生化免疫分析仪对LH、FSH、T、E₂进行测定。胰岛素分泌指数(HOMA-β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)利用稳态模型测定,并对外周组织胰岛素抵抗情况进行评定。记录两组治疗后排卵和妊娠情况。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头晕、头痛,恶心、呕吐,皮肤过敏以及乳房触痛等不良反应情况发生。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,连续变量

分析使用 t 检验,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈26例,有效14例,无效9例,总有效率为81.63%;治疗组痊愈31例,有效16例,无效2例,总有效率为95.92%,两组患者总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组性激素水平比较

治疗后,两组患者的LH、FSH和T均明显降低,E₂明显升高,治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度均优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组胰岛素抵抗情况比较

治疗后,两组患者的HOMA-IR、HOMA-β均显著降低,治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这两个指标均好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	26	14	9	81.63
治疗	49	31	16	2	95.92*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=49$)

Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=49$)

组别	观察时间	LH/(U·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)	T/(nmol·L ⁻¹)	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	15.79±3.66	5.79±1.23	6.54±1.71	16.44±4.36
	治疗后	8.25±1.45*	5.28±0.36*	3.34±0.45*	75.92±8.16*
治疗	治疗前	15.77±3.64	5.82±1.22	6.56±1.68	16.43±4.37
	治疗后	6.32±1.23*▲	3.14±0.45*▲	1.53±0.32*▲	113.63±13.54*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组胰岛素抵抗情况比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=49$)

Table 3 Comparison on insulin resistance between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=49$)

组别	观察时间	HOMA-IR	HOMA-β
对照	治疗前	2.59±0.36	6.83±0.33
	治疗后	2.21±0.15*	6.23±0.36*
治疗	治疗前	2.57±0.34	6.82±0.36
	治疗后	1.22±0.13*▲	5.14±0.25*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组排卵率及妊娠率比较

治疗后,对照组排卵39例,排卵率为79.59%,妊娠32例,妊娠率为65.31%;治疗组排卵46例,排卵率为93.88%,妊娠41例,妊娠率为83.67%,两组患者排卵率和妊娠率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

治疗过程中,两组患者均未有头晕、头痛、恶心、呕吐、皮肤过敏以及乳房触痛等不良反应发生。

3 讨论

多囊卵巢综合征是妇科常见的一种内分泌代谢异常性疾病,发病原因尚不明确,目前临床上认为其发病与内分泌代谢紊乱和下丘脑-脑垂体功能失调有关。在药物、精神和某些疾病的作用下使得下丘脑-脑垂体功能失调,分泌促性腺激素释放激素(GnRH)的周期性丧失,使得促性腺激素比例失衡,卵泡发育不全,甚至发生不排卵现象,机体只分泌雄激素,而无孕激素分泌,以至不孕^[8]。当前相关研究认为,多囊卵巢综合征导致不孕是多种机制叠加的结果,其不孕的程度不仅与个体差异有关,还与多囊卵巢综合征的严重程度有着一定的相关性^[9]。除此之外,卵巢内 E_2 分泌的增加会导致子宫内膜增生,而孕激素具有促进子宫内膜分泌功能,当子宫内膜受 E_2 长期刺激而没有孕激素刺激时,子宫内膜就会快速增厚,甚至诱发癌变。因此,积极有效的治疗多囊卵巢综合征对于提高患者生活质量极为重要。

炔雌醇环丙孕酮片是由醋酸环丙孕酮和炔雌醇组成的一种复方制剂,醋酸环丙孕酮属于孕激素,可以通过抑制 5α -还原酶来减少下丘脑促性腺激素的分泌,从而对垂体促性腺激素的释放进行抑制,使得LH和雄激素分泌减少;炔雌醇具有促进激素结合球蛋白生成的作用,减少游离的T。因此,炔雌醇环丙孕酮片能够对抗异常增高的雄激素,促进性腺激素分泌,治疗多毛、肥胖和月经不调等症状,进而提高患者的生育能力^[3]。二甲双胍作为降糖药物,不仅具有抑制肝糖原合成、降低血糖,改善胰岛素抵抗症状,还能够调节脂质代谢紊乱,有利于提高胰岛素敏感性和性激素结合球蛋白水平,对雄激素和LH水平具有明显的抑制作用,还可以促进排卵和恢复月经周期规律的作用^[4]。坤泰胶囊是由熟地黄、黄连、白芍、茯苓、阿胶及黄芩等中药制成的中药

制剂,具有益气补血、疏肝泄热的功效。现代药理学研究表明,坤泰胶囊还具有激素活性^[10],能够增加下丘脑-垂体-卵巢的反应性,促进卵巢卵泡发育,提高 E_2 水平,能够有效改善体内激素的敏感性,进而调整内分泌水平,起到保护卵巢组织的作用^[5]。

本研究,对照组和治疗组的总有效率分别为85.11%、95.92%。治疗后,两组LH、FSH和T均明显降低, E_2 明显升高,但治疗组性激素水平改善的更显著($P<0.05$)。治疗后,两组HOMA-IR和HOMA- β 均明显降低,但治疗组降低的更明显($P<0.05$)。治疗后,对照组和治疗组排卵率分别为79.59%、93.88%,妊娠率分别为65.31%和83.67%。说明采用坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征疗效显著。

总之,坤泰胶囊联合炔雌醇环丙孕酮片和二甲双胍治疗多囊卵巢综合征疗效确切,可以明显改善患者性激素水平和改善胰岛素抵抗,有利于提高妊娠率,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 乔杰. 多囊卵巢综合征 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 57-128.
- [2] 许良智, 单丹. 多囊卵巢综合征——一种代谢障碍性全身性疾病在卵巢的表现 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2011, 7(5): 321-325.
- [3] 韩莉. 二甲双胍联合炔雌醇醋酸环丙孕酮对多囊卵巢综合征的疗效和药理分析 [J]. 吉林医学, 2012, 32(2): 6995-6996.
- [4] 赵明, 刘志民. 二甲双胍药理作用研究新进展 [J]. 解放军药学报, 2003, 19(5): 370-372.
- [5] 杨蔚. 坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 453-458.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 359-362.
- [7] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 71-77.
- [8] Powers S E, Uliassi N W, Shannon S D, et al. Trends in standard workup performed by pediatric subspecialists for the diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28 (1): 43-46.
- [9] 高婧, 陈晨. 多囊卵巢综合征基因多态性的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(3): 301-305.
- [10] 李木子. 坤泰胶囊对女性子宫切除术后围绝经期症状的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2522-2524.